

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
20. Februar 2003 (20.02.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/013549 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/66**,
35/78, 31/185, 31/195, 31/205, 31/40, A61P 25/22, A23L
1/30

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/08940

(22) Internationales Anmeldedatum:
9. August 2002 (09.08.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 39 250.8 9. August 2001 (09.08.2001) DE
102 35 760.9 5. August 2002 (05.08.2002) DE

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): **DEGUSSA BIOACTIVES GMBH & CO. KG** [DE/DE]; Lise-Meitner-Strasse 34, 85354 Freising (DE).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **JÄGER, Ralf** [DE/DE]; Erdinger Strasse 31b, 85354 Freising (DE).
BÖKENKAMP, Dirk [DE/DE]; Am Bellingholz 18, 59368 Werne (DE).

(74) Anwälte: **WEICKMANN & WEICKMANN** usw.; Postfach 860 820, 81635 München (DE).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— *Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US*

Veröffentlicht:

— *ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts*

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: FORMULATION CONTAINING (LYSO-) PHOSPHATIDYLSERINE FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF STRESS STATES IN WARM-BLOODED ANIMALS

(54) Bezeichnung: FORMULIERUNG ENTHALTEND (LYSO-) PHOSPHATIDYLSERIN ZUR VORBEUGUNG UND BEHANDLUNG VON STRESSZUSTÄNDEN BEI WARMBLÜTERN

(57) Abstract: The invention relates to a formulation containing phosphatidylserine (PS) and/or lyso-phosphatidylserine for the prevention and treatment of mental and physical stress states. The phosphatidylserine is combined inter alia with vegetable extracts. According to the invention, daily doses range from 50 -1000 mg PS, administered over a maximum period of six months. Preferred subjects are human beings of 10-50 years of age.

(57) Zusammenfassung: Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine Phosphatidylserin (PS) und/oder lyso-Phosphatidylserin enthaltende Formulierung zur Vorbeugung und Behandlung von mentalen und körperlichen Stresszuständen, wobei das Phosphatidylserin u.a. mit pflanzlichen Extrakten oder Auszügen kombiniert wird. Im Rahmen der erfindungsgemässen Verwendung sind Tagesdosen von 50 bis 1000 mg PS vorgesehen, die über einen maximalen Zeitraum von sechs Monaten verabreicht werden sollten. Als bevorzugte Probanden-Klientel kommen Menschen im Alter von 10 bis 50 Jahren in Frage.

WO 03/013549 A2

Formulierung enthaltend (lyso-)Phosphatidylserin zur Vorbeugung und Behandlung von Stresszuständen bei Warmblütern

5

Beschreibung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine Phosphatidylserin (PS) und/oder lyso-Phosphatidylserin enthaltende Formulierung zur Vorbeugung und Behandlung von Stresszuständen bei Warmblütern.

10

Stress ist ein Zustand des Organismus, der durch ein spezifisches Syndrom (erhöhte Sympathikus-Aktivität, vermehrte Ausschüttung von Katecholaminen, Blutdrucksteigerung, u.a.) gekennzeichnet ist, und durch verschiedenartige unspezifische Reize (Infektionen, Verletzungen, Verbrennungen, Strahleneinwirkung, aber auch Ärger, Freude, Leistungsdruck und andere Faktoren) ausgelöst werden kann. Unter Stress kann man auch äußere Einflüsse verstehen, an die der Körper in nicht ausreichender Weise adaptiert ist, z.B. Operationen, Vergiftungen, Schwangerschaft (Anon, Pschyrembel – Klinisches Wörterbuch, 1990, Walter de Gruyter, Berlin-New York (1990)).

20

Stress kann allgemein mit Umweltvorgängen beschrieben werden, die über Wahrnehmungsimpulse Vorgänge im Körper auslösen, wobei unter Eustress anregende Einflüsse mit positiver Wirkung und unter Distress zerstörende Einflüsse mit negativer Wirkung verstanden werden.

25

Menschen reagieren auf Distress mit Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Herzbeschwerden, Magenschmerzen, Durchfall, gereizter Haut, Allergien, Verspannungen und/oder Verkrampfungen. Typische psychische Stressreaktionen sind nervöse Unruhe, Gereiztheit, Konzentrationsmangel und Schlafstörungen. Verantwortlich hierfür sind hauptsächlich die Stresshormone Kortison und ACTH (Adrenocorticotropinhormon).

30

- 2 -

Kortison wird in den Nebennieren gebildet, zwei Hormondrüsen, die etwas oberhalb der Nieren liegen, aber vollständig andere Aufgaben als die Nieren erfüllen. Kortison gehört zu den wichtigsten Hormonen des Körpers und sein Fehlen ist innerhalb kurzer Zeit tödlich. Hauptwirkungen des Kortisons sind:

- Mobilisierung der Energiereserven bei Stresszuständen wie Krankheit, Operation, körperlicher Belastung
- Erhaltung von Blutdruck und Herzkreislauffunktionen
- Beeinflussung von Entzündungsreaktion des Körpers bei Infektionen und chronisch entzündlichen Erkrankungen
- Regulation des Eiweiß-, Zucker- und Fettstoffwechsels

Die Bildung von Kortison wird vom Körper genau gesteuert, um eine bedarfsgerechte Produktion zu ermöglichen. Hierbei spielt die Hirnanhangsdrüse (Hypophyse) eine entscheidende Rolle, bei der es sich um ein bohnengroßes Gebilde unterhalb des Großhirns und ca. 6 cm hinter den Augen handelt. Hier wird das Steuerhormon (Steuer-Botenstoff) ACTH gebildet, das über den Blutstrom in den Nebennieren die Freisetzung von Kortison induziert.

Die Überschwemmung des Körpers mit Kortison kann mehrere Ursachen haben. Eine häufige Ursache ist die Langzeitbehandlung mit kortisonhaltigen Medikamenten bei entzündlichen Erkrankungen wie rheumatoide Arthritis oder Bronchialasthma. In diesen Fällen handelt es sich um eine nicht vermeidbare Medikamentennebenwirkung, die nach Absetzen der Medikamente wieder verschwindet.

Chronische erhöhte Stresshormone können zur Abnahme der fettfreien Körpermasse (lean body mass) und zur Unterdrückung des Immunsystems führen, sowie zu Lethargie gefolgt von einer Verschlechterung der physischen Funktionen (Abnahme der Knochen- und Muskelsubstanz). Die

- 3 -

aus der Überproduktion von Stresshormonen resultierenden schädlichen Auswirkungen wurden bereits intensiv untersucht. Zu ihnen gehören Typ II Diabetes mellitus, Fettleibigkeit, Depression und Cushing-Syndrom.

5 Das Cushing-Syndrom wird hervorgerufen durch eine lang anhaltende und übermäßige Bildung des Hormons Kortison, deren Folgen als Krankheit erstmals 1909 durch den Arzt Harvey Cushing beschrieben wurden. 70 % aller Fälle von Cushing-Syndromen werden durch gutartige Tumore (Adenome) der Hirnanhangsdrüse hervorgerufen, die zuviel ACTH bilden.

10

Diese Form des Cushing-Syndroms wird auch als zentrales Cushing-Syndrom oder Morbus Cushing (Cushing Erkrankung) bezeichnet und betrifft Frauen 5 x häufiger als Männer. Bei 15 % aller Patienten mit Cushing-Syndrom liegt außerhalb (ektop) der Hirnanhangsdrüse ein Tumor vor, der ACTH bildet. Häufig finden sich diese Tumore, die auch bösartig sein können, in der Lunge, sie können aber auch in der Schilddrüse, im Thymus oder in der Bauchspeicheldrüse gelegen sein. In 15 % aller Fälle führen gutartige oder bösartige Nebennierentumore durch die übermäßige Bildung von Kortison zum Cushing-Syndrom.

20

Disstress kann aber auch Diabetes mellitus auslösen. Eine Studie zeigte, dass von über 2200 Patienten zwischen 50 und 74 Jahren innerhalb von drei Jahren fünf Prozent mit Diabetes mellitus neu diagnostiziert wurden, wobei eine Abhängigkeit von der Anzahl an Stresserlebnissen bestand, die sich nicht auf arbeitsbedingte Belastungen bezog, sondern auf ernsthafte Lebensereignisse der letzten fünf Jahre. Diese Beziehung blieb auch dann nachweisbar, wenn familiäre Einflüsse, Alkoholkonsum und körperliche Aktivitäten mit berücksichtigt wurden.

25

30 Stress hat einen großen Einfluss auf die potentielle Leistungsfähigkeit des Gehirns. Die Reizverarbeitung findet im Gehirn in ganz bestimmten Bereichen statt. Für die Körperbewegungen sowie für das Sprechen, Sehen

und Hören befinden sich die zuständigen Zentren in den Rindenfeldern des Großhirns, das auch der Sitz von Bewusstsein, Wille, Intelligenz, Gedächtnis und Lernfähigkeit ist. Dieser Bereich ist für unser Wesen und unseren Charakter mitverantwortlich. Das Kleinhirn ist für den richtigen Ablauf aller Körperbewegungen verantwortlich und ermöglicht zudem die Orientierung im Raum. Zwischen Kleinhirn und Großhirn befindet sich das Zwischenhirn, das lebenswichtige vegetative Funktionen wie Wärme-, Wasser- und Energiehaushalt steuert. Eine besondere Bedeutung zur Entwicklung des Bewusstseins, worin sich ja gerade der Mensch von den meisten übrigen Lebewesen unterscheidet, nimmt offensichtlich das Stirnhirn ein. Es wird vermutet, dass nur ein kleiner Teil der im Stirnhirn eintreffenden Informationen dem Menschen tatsächlich bewusst wird und dass insbesondere bei emotionalen Belastungen und bei Stress eher Anteile des Hinterhirns beteiligt sind. Um das Stirnhirn anzuregen, müssen wir uns bewusst für die "Entscheidung entscheiden", also ein willentlich assoziatives Denken.

Nicht zuletzt hängt auch die Fähigkeit des Menschen zu Lernen in jedem Lebensalter von seinem Stresslevel und der Stresstoleranz ab. Enorme Stresssituationen, wie z.B. Prüfungssituationen während der Schul- oder Universitätsausbildung, können bis zum kompletten Versagen („Black out“) der Gehirnleistung führen.

Aus der Literatur sind zahlreiche Beispiele für Behandlungs- und Therapieformen bekannt, die sich auf die Verwendung von u.a. Phospholipiden oder diese enthaltende Formulierungen stützen und Verbesserungen im zentralnervösen Bereich bewirken sollen.

Phospholipide spielen im Zusammenhang mit der Funktion von Zellmembranen, an deren Aufbau sie zu ca. 75 % beteiligt sind, eine außerordentlich wichtige Rolle, wobei sie u.a. den interzellulären Austausch von Informationen mittels Neurotransmittern gewährleisten.

- 5 -

Die Gruppe der Phospholipide setzt sich aus den Sphingolipiden und Phosphoglyceriden zusammen, wobei ein wichtiger Vertreter der letztgenannten Phosphatidylserin ist.

- 5 Phosphatidylserin tritt in natürlich erhöhten Konzentrationen im Gehirn auf, wo es die äußerst empfindlichen Funktionen der Nervenzellen und der mit ihnen verbundenen Zellen positiv beeinflusst.

10 Als Nahrungsergänzungsmittel wirkt Phosphatidylserin, wie im Übrigen auch die anderen Phospholipide, nicht nur in direkter Weise günstig auf die Gesundheit. Phosphatidylserin kann gleichermaßen die Aufnahme zahlreicher anderer Nahrungsstoffe oder Nahrungsergänzungsmittel verbessern oder gemeinsam mit diesen synergistisch wirken. Dies wurde in zahlreichen klinischen Doppelblindstudien nachgewiesen.

15 Von Phosphatidylserin ist des Weiteren bekannt, dass es das Gehirn bei der Energieerzeugung unterstützt, dass es günstig auf die Zell/Zellverbindungen (Synapsen) wirkt, dass es die Wirkung chemischer Transmittersubstanzen, wie Acetylcholin, Dopamin und Noradrenalin und
20 Serotonin verstärkt, wodurch bessere kognitive Fähigkeiten des Gehirns, wie Konzentration, Lernvermögen, Kurzzeitgedächtnis und Wort-Erinnerungen resultieren, und somit dem natürlichen Verlust der Gehirnleistung im Alter entgegenwirkt.

25 So beschreibt WO 99/37155 die Verwendung von Kombinationen aus Tyrosin, methylierenden Agenzien, Phospholipiden wie z.B. Phosphatidylserin, Fettsäuren und Wirksubstanzen der Nachtkerze bei mentalen Störungen. Die Wirkung zielt dabei auf eine Stärkung des Zentralnervensystems (ZNS) ab, wobei altersbedingte neurochemische
30 Defizite in Form einer vorzeitigen Deaktivierung von Neurotransmittern im ZNS durch eine Erhöhung des Dopamin- und Serotoninspiegels behoben

- 6 -

werden sollen. Die beanspruchte Wirkung wird dabei an älteren, menschlichen Probanden zwischen 48 und 65 Jahren beispielhaft belegt.

Daneben existiert auch die Offenlegungsschrift DE 199 43 198, welche die Verwendung von pflanzlichem Phosphatidylserin ausschließlich in Kombination mit einem großen Anteil an Docosahexaensäure als Therapeutikum ebenfalls bei zentralnervösen Funktionsstörungen andeutet.

Den beiden US-Patenten 5,900,409 und 6,117,853 ist zu entnehmen, dass PS als sog. "cerebration improver" eingesetzt werden kann, also zur Verbesserung der geistigen Reflexion und Gedächtnisleistung bei Demenzien und Morbus Parkinson.

Somit ist die Verwendung von Phosphatidylserin als Therapeutikum oder Nahrungsergänzungsmittel hinlänglich bekannt. Auch ist seine Wirkung im Zusammenhang mit Störungen im Bereich des ZNS und hier ausschließlich bei älteren Menschen sowie die Einnahme von PS aus Rinderhirn im Zusammenhang mit Stress-Studien im Sportbereich vorbeschrieben. Bei Personen unter 40 Jahren und bei Personen, deren Gehirnfunktion ihrem Altersdurchschnitt entspricht, konnten bisher unter PS-Supplementierung allerdings keine Verbesserungen beobachtet werden.

F. Drago et al. beschreibt die schützende Wirkung von Phosphatidylserin bei stressinduziertem Verhalten in alten Ratten (Neurobiology of Aging 12 (5), 437-440, 1991), was sich insbesondere in einer Normalisierung der Körpertemperatur gezeigt haben soll. Eine positive Wirkung von Phosphatidylserin soll sich auch bei Läsionen der Magenwand gezeigt haben, was aber nur für ältere Ratten belegt ist; bei jungen Ratten war diese Wirkung nicht zu beobachten.

Ein schützender Einfluss von Phosphatidylserin vor Muskelschäden wird in Nutrition Science News Vol. 5, No. 9, September 2000, beschrieben,

- 7 -

wonach in einer Studie trainierte Läufer über 15 Tage 300 bzw. 600 mg PS pro Tag erhielten.

5 Bis vor kurzem war Phosphatidylserin in kommerziellen Mengen lediglich aus Rinderhirn extrahierbar. In großen Mengen (800 mg pro Tag) verabreicht, konnte gezeigt werden, dass Rinderhirn-Phosphatidylserin, oral appliziert, bei physischem durch intensives Radfahrtraining induziertem Stress, den Kortison- und ACTH-Anstieg verringern konnte (P. Monteleone et al., Blunting by chronic phosphatidylserine administration of stress-
10 induced activation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in healthy men, Eur. J. Clin. Pharmacol., 42, 385-388, 1992; P. Monteleone et al. Effects of phosphatidylserine on the neuroendocrine response to physical stress in humans, Neuroendocrinology, 52, 243-248, 1990).

15 Beziehen sich die genannten Resultate auf PS aus Rinderhirnquellen, so beschreiben E.R. Burke und T.D. Fahey in "Phosphatidylserine (PS): Promise for Athletic Performance" (Keats Publishing, Inc., USA; 2001) u.a. Auswirkungen von Soja-PS auf körperlichen Stress ("PS: The Supplement to Help you Adjust to the Stress of Hard Training").

20 D. Benton et al. beschreiben in "The Influence of Phosphatidylserine Supplementation on Mood and Heart Rate when Faced with an Acute Stressor" (Nutritional Neuroscience, Vol. 4, p. 169 --178, 2001) den positiven Einfluss von 300 mg PS pro Tag bei jugendlichen Erwachsenen
25 auf das subjektive Stressempfinden, die Pulsfrequenz und die Stimmungslage.

Aus zahlreichen Publikationen und marktbekannten Präparaten sind auch Extrakte und Auszüge pflanzlichen Ursprungs bekannt, die typische Stress-
30 Symptome lindern oder gar verhindern sollen. Am bekanntesten in diesem Zusammenhang sind Ginkgo biloba, Kava-Kava, Johanniskraut und Ginseng.

Bekannt sind auch Extrakte aus *Rhodiola rosea*, einer bekannten Pflanze der traditionellen Medizin Osteuropas und Asiens, der eine Wirkung auf das Nervensystem, eine antidepressive Wirksamkeit und Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit zugeschrieben wird. *Rhodiola rosea* wurde insbesondere durch russische Forscher untersucht, die ihr eine adaptogene Wirkung zuschreiben. Auch Ginseng-Arten und hier insbesondere die sog. amerikanischen, sibirischen, koreanischen und mandschurischen Ginseng-Arten, die zu den ältesten Heilpflanzen zählen, werden stressmildernde Eigenschaften zugeschrieben.

Schisandra-Arten, deren gewöhnlicher Name Wu-Wei-Zi lautet (*Schisandra chinensis*) tritt meist als verholzte Weinpflanze im nördlichen und nordöstlichen China und den angrenzenden Regionen Russlands und Koreas auf. Die vollreifen und sonnengetrockneten roten Beerenfrüchte werden medizinisch bei Erschlaffungssymptomen, Hepatitis, Infektionskrankheiten, zur Leberunterstützung aber auch bei Stress-Symptomen angewendet. Auch bei *Suma* oder *Para toda*, bei der es sich um die getrocknete Wurzel von *Pfaffia panicolata* handelt, einer Pflanze, die im atlantischen Regenwaldgebiet von Brasilien auftritt, wurden zahlreiche aktive Komponenten entdeckt. Diese als "brasilianischer Ginseng" bekannte südamerikanische Pflanze wird ebenfalls den Adaptogenen zugeschrieben, da sie das Immunsystem stärken kann sowie bei Schmerzen und chronischen Ermattungssyndromen positive Wirkungen entfalten kann. Zudem wird dieser Pflanze eine beschleunigende Wirkung bei der Wundheilung zugeschrieben.

Gemäß "Your Guide to Standardized Herbal Products" von R. Flynn und M. Roest (Oneworld Press 1995) werden neben den eben genannten Pflanzen auch der Kamille, der Weide (*Salix alba*), der Passionsblume und bestimmten Ephedra-Arten (insbesondere *Ma Huang*) stressbezogene Wirkungen zugeschrieben.

- 9 -

Für die vorliegende Erfindung hat sich somit die Aufgabe gestellt, eine Formulierung bereitzustellen, die bei Stresszuständen bei Warmblütern oder zu deren Vorbeugung gut dosierbar einsetzbar ist, eine gute Resorbierbarkeit zeigt und keine negativen Nebenwirkungen entfaltet und auf der bekannten Wirkung von Phosphatidylserin aufbaut.

Gelöst wurde diese Aufgabe durch eine Formulierung, die neben Phosphatidylserin (PS) und/oder lyso-Phosphatidylserin als weitere aktive Komponente einen Wirkstoff aus Rhodiola, Ginseng, Schisandra, Suma, Kamille, Salix, Ephedra, Passionsblume, Gingko, Kava-Kava, Johanniskraut, Baldrian, Knoblauch, Reishi-Pilzen (Reishi-Mushroom) und/oder Guarana, Phosphatidylcholin, -ethanolamin, -inositol, Taurin, Serin, Cholin, Carnithin, Phenylalanin, Melatonin, Tyrosin, Theanin, Ethanol, Kreatincitrat, Kreatinpyruvat, Barbitursäure(-Derivate) und deren beliebige Mischungen enthält.

Dabei werden von der vorliegenden Erfindung alle der Substanzklasse der Phosphatidylserine angehörenden Verbindungen, wie z.B. Phosphatidyl-L-serin oder lyso-Phosphatidyl-L-serin, sowie deren physiologisch verträgliche Salze wie z.B. Phosphate und (Erd-)Alkaliverbindungen umfasst, die in diesem Zusammenhang als Phosphatidylserin oder PS abgekürzt werden. Auch alle anderen genannten Phospholipide fallen sinngemäß unter diese Definition.

Der Anteil an PS zu weiterer aktiver Komponente beträgt bevorzugt 99:1 bis 1:99 Gew.-%/Gew.-%, mehr bevorzugt 95:5 bis 5:95 Gew.-%/Gew.-% und am meisten bevorzugt 90:10 bis 10:90 Gew.-%/Gew.-%.

Überraschend wurde nun mit der erfindungsgemäßen Formulierung festgestellt, dass die bekannt gute Verträglichkeit von PS auch bei Verabreichung hoher Dosen und über einen längeren Supplementations-Zeitraum hinweg festzustellen ist, dass die Compliance keine

Schwierigkeiten bereitet und bei den Probanden mit stressbedingten Problemen auch keine Gewöhnungseffekte auftreten. Zudem besserten sich typische Disstress-Symptome merklich und nachhaltig, was in dieser Ausprägung nicht zu erwarten war.

5

Bei der Verwendung von PS enthaltenden Formulierungen gemäß Erfindung hat sich gezeigt, dass insbesondere PS die positiven Wirkungen besonders gut entfaltet, wenn es aus pflanzlichen Quellen, bevorzugt Soya, aber auch aus Milch oder Eiern erhalten wird; als pflanzliche Quellen sind auch
10 lecithinhaltige Öle von Raps und Sonnenblumen geeignet. Als ebenfalls bevorzugt ist eine Formulierung anzusehen, bei der das PS durch Transphosphatidylierung, also durch einen sog. und meist enzymatisch erzielten "Kopfgruppenaustausch", oder aber synthetisch erhalten wurde. Dabei wird die Transphosphatidylierung in der Regel an Lecithinen
15 vorgenommen, wie sie in den genannten pflanzlichen Ölen von beispielsweise Raps, Soya und Sonnenblume, aber auch in Eiern vorkommen. Bevorzugt wird PS aus Nichttrinderhirnquellen verwendet.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist der Ausdruck Ausgangsmaterial
20 also nicht nur in dem Sinne zu verstehen, dass es tatsächlich Phosphatidylserin enthält, sondern auch, dass das Ausgangsmaterial Substanzen wie z.B. Lecithine enthält, aus denen PS enzymatisch oder auch synthetisch erhalten wird.

25 Im vorliegenden Zusammenhang hat es sich aber ebenfalls als sehr günstig erwiesen, wenn das Phosphatidylserin in Tagesdosen von 50 bis 1 000 mg verabreicht wird, wobei 200 bis 600 mg zu bevorzugen sind. Die jeweilige Tagesmenge ist dabei natürlich vor allem bei Kindern und Jugendlichen auf deren Körperindizes, wie Größe und Gewicht abzustimmen, und nicht
30 zuletzt davon abhängig, ob PS zur Prophylaxe oder zur akuten Behandlung eingesetzt wird.

Es ist als bevorzugt anzusehen, wenn die beanspruchte Formulierung neben den erfindungswesentlichen Komponenten (lyso)Phosphatidylserin und den weiteren aktiven Komponenten weitere Komponenten mit stressvorbeugender/-reduzierender Wirkung wie Kreatin und dessen
5 geeignete und von Kreatincitrat und -pyruvat verschiedenen Derivate, Vitamine der Reihe B und C sowie Docosahexaensäure und deren Mischungen enthält.

Dabei kann die fakultative Kreatin-Komponente als Kreatin-monohydrat, ein
10 weiteres Kreatin-Salz, eine Kreatin-haltige Verbindung oder deren Mischungen in der beanspruchten Formulierung vorliegen, wobei allgemein die weitere Komponente vorzugsweise in Mengen von 1,0 bis 99,0 Gew.-% bezogen auf die Gesamtformulierung enthalten sein sollte.

15 Auch ist der Aggregatzustand der beanspruchten Formulierung in weiten Grenzen nicht beschränkt, doch sind die feste und flüssige Form als bevorzugt anzusehen.

Aus der langen Reihe der geeigneten physiologisch verträglichen und/oder
20 physiologisch wirksamen Zusätze haben sich für die erfindungsgemäße Formulierung von (lyso-)PS und den anderen bereits genannten Komponenten verschiedener Vertreter der Reihe Zucker, Alkohole, (un-)gesättigte Fettsäuren, Vitamine, Spurenelemente, Aminosäuren, Neurotransmitter, Stimulanzien, durchblutungsfördernde Verbindungen
25 sowie (Pflanzen-)Extrakte als sehr geeignet erwiesen, wobei natürlich vorzugsweise auch additiv- oder synergistisch wirkende Kombinationen von Phosphatidylserin mit den bislang bekannten oder anderen zur Behandlung von geistigem Disstress geeigneten Verbindungen und/oder Medikamenten, bevorzugt jedoch Medikamenten, die die Cortisolbildung der Nebennieren
30 hemmen, in Frage kommen.

In Abhängigkeit von der jeweiligen Formulierung sieht die vorliegende Erfindung als besonders geeignete Formulierungs-Hilfsmittel Kohlenhydrate (z.B. Methylcellulose), SiO_2 , Stearate, Lösevermittler, Farb- und Aromastoffe, Konservierungs- und Trennmittel sowie Texturantien vor.

5

Neben der eigentlichen Formulierung betrifft die vorliegende Erfindung auch deren Verwendung, insbesondere bei geistigem Disstress und hier vorzugsweise bei Störungen des Konzentrationsvermögens, Störungen der Gedächtnisleistung, Störungen des Erinnerungsvermögens, Störungen des Lernvermögens, bei verminderter geistiger Aufnahmefähigkeit, verminderter Gehirndurchblutung, geistiger Ermüdung, mentaler Erschöpfung, bei Angstzuständen und Symptomen eines gestörten ACTH (adrenocorticotropes Hormon)-Haushaltes, wie z.B. Cushing-Syndrom sowie bei geistigen Belastungen im Rahmen sportlicher Aktivitäten wie z.B. Golf, Biathlon und Schach.

15

Alternativ aber auch ergänzend wird auch die Verwendung der beanspruchten Formulierung bei typischen Symptomen körperlichen Disstress, wie z.B. Muskelzucken, Nerven- und Kopfschmerzen, Störungen der körperlichen Leistungsfähigkeit, Durchblutungsstörungen, verminderten Verdauungsprozessen, gestörter Sexualfunktion, Störungen des Immunsystems, gestörter Wundheilung, Symptomen eines gestörten ACTH (adrenocorticotropes Hormon)-Haushaltes und körperlichen Belastungen im Rahmen sportlicher Aktivitäten, wie z.B. Golf, beansprucht.

20

25

Insbesondere Phosphatidylserin als körpereigene Substanz wird üblicherweise sehr rasch und vollständig verstoffwechselt und entfaltet daher bereits nach kurzer "Anflutzeit" seine gute Wirkung. Dennoch ist bei stressbedingten Anwendungen ein minimaler Verwendungszeitraum von einer Woche vorzusehen. Als Obergrenze für die regelmäßige Einnahme von Phosphatidylserin bei stressbedingten Anwendungen sind erfindungsgemäß maximal 6 Monate einzuhalten, doch können die

30

Supplementationszeiträume nach Pausen und/oder Neueinstellung der Tagesdosis ohne weiteres und völlig problemlos mehrfach wiederholt werden.

5 Insgesamt hat sich für die erfindungsgemäße Verwendung von Phosphatidylserin-haltigen Kombinations-Formulierungen zur Prophylaxe und Behandlung von mentalen und/oder körperlichen Stresszuständen ein Probanden-Klientel als sehr geeignet erwiesen, das sich im Alter zwischen 10 und 50 Jahren befindet und vorzugsweise im Alter zwischen 20 und 35 10 Jahren bewegt. Selbstverständlich kann die erfindungsgemäße Formulierung aber auch in jedem anderen Alter in Verbindung mit Stress-Symptomen verwendet werden.

Aufgrund seiner guten physiologischen Verträglichkeit und signifikanten 15 Wirkung zur Reduzierung von Stresshormonen ist die PS und weitere aktive Komponenten enthaltende Formulierung im Rahmen der vorliegenden Erfindung insbesondere als Therapeutikum und/oder Nahrungsergänzungsmittel sehr gut geeignet, wobei vor allem im letzten Fall die Dosierung gering gehalten und die Verabreichung auch über längere 20 Zeiträume erfolgen kann, was insbesondere im Zusammenhang mit einer gezielten Stressprophylaxe von Bedeutung ist. Darüber hinaus sieht die vorliegende Erfindung auch die Verwendung der Formulierung in Functional Foods und/oder im Rahmen einer Sonderernährung (Clinical Nutrition) vor.

25 Bei den festen Formulierungen kommen insbesondere Pulver-, Kau-, Lutsch- und Brausetabletten, Dragees und Kapseln sowie in Anbetracht des meist geringen Alters der bevorzugten Probanden Bonbons in Frage. Bei den flüssigen Formulierungen haben sich vor allem im Zusammenhang mit der Compliance Säfte und Softdrinks als geeignet erwiesen.

30

Die nachfolgenden Beispiele verdeutlichen die mit der vorliegenden Erfindung verbundenen Vorteile.

Beispiele

1. Verwendung von Phosphatidylserin und einem Extrakt aus *Rhodiola rosea* bei Schülern (geistiger Stress)

5

In einer offenen Pilotstudie wurden 2 Schüler (Alter 8 und 12 Jahre; männlich) untersucht. Die Leistungsfähigkeit wurde anhand geeigneter empirischer Tests überprüft. Die Schüler wurden über einen Zeitraum von 3 Monaten mit einer Mischung aus jeweils 200 mg PS aus Soja und 50 mg eines *Rhodiola*-Extraktes pro Tag supplementiert. Der direkte Vergleich mit den Ausgangswerten, ermittelt unter identischen Konditionen vor der Supplementierung, ergab eine signifikante Verbesserung der allgemeinen schulischen Leistungsfähigkeit, besonders aber unter Stresssituation, wie Prüfungen.

15

2. Verwendung von PS und einem Extrakt aus American Ginseng bei Studenten (geistiger Stress)

Zwei Studenten (Alter 24, männlich und 28, weiblich) wurden untersucht. Die Leistungsfähigkeit wurde anhand geeigneter empirischer Tests überprüft. Die Studenten wurden über einen Zeitraum von 5 Monaten mit jeweils 200 mg PS aus Soja und 50 mg eines Ginseng-Extraktes pro Tag supplementiert. Der direkte Vergleich mit den Ausgangswerten, ermittelt unter identischen Konditionen vor der Supplementierung, ergab eine deutliche Verbesserung der allgemeinen und insbesondere geistigen Leistungsfähigkeit, besondere aber unter Prüfungsbedingungen, wobei von den Probanden übereinstimmend eine subjektiv gesteigerte Belastbarkeit und Ausgeglichenheit angegeben wurde.

3. Verwendung einer Kombination von PS und Kreatincitrat bei Golfspielern (körperlicher und geistiger Stress)

30

- 15 -

Zwei Golfspieler (Alter 32 und 33 Jahre; männlich) wurden untersucht. Die Leistungsfähigkeit wurde anhand von sich wiederholendem Putten (Einlochen) innerhalb eines vorgegebenen Zeitraums überprüft. Die Probanden wurden über einen Zeitraum von 3 Monaten mit jeweils 200 mg PS aus Soja und 10 g Kreatincitrat pro Tag supplementiert. Der direkte Vergleich mit den Ausgangswerten, ermittelt unter identischen Konditionen vor der Supplementierung, ergab eine signifikant erhöhte Anzahl eingelochter Bälle, wobei die Probanden selbst von einer deutlich gesteigerten Konzentrationsfähigkeit sprachen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine Phosphatidylserin (PS) und/oder lyso-Phosphatidylserin enthaltende Formulierung zur Vorbeugung und Behandlung von mentalen und körperlichen Stresszuständen, wobei das Phosphatidylserin u.a. mit pflanzlichen Extrakten oder Auszügen kombiniert wird. Im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung sind Tagesdosen von 50 bis 1000 mg PS vorgesehen, die über einen maximalen Zeitraum von sechs Monaten verabreicht werden sollten. Als bevorzugte Probanden-Klientel kommen Menschen im Alter von 10 bis 50 Jahren in Frage.

Ansprüche

1. Formulierung enthaltend Phosphatidylserin (PS) und/oder lyso-
5 Phosphatidylserin zur Vorbeugung oder Behandlung von
Stresszuständen bei Warmblütern,
dadurch gekennzeichnet,
dass sie als weitere aktive Komponente einen Wirkstoff aus
Rhodiola, Ginseng, Schisandra, Suma, Kamille, Salix, Ephedra,
10 Passionsblume, Ginkgo, Kava-Kava, Johanniskraut, Baldrian,
Knoblauch, Reishi-Pilzen und/oder Guarana, Phosphatidylcholin,
-ethanolamin, -inositol, Taurin, Serin, Cholin, Carnithin, Phenylalanin,
Melatonin, Tyrosin, Theanin, Ethanol, Kreatincitrat, Kreatinpyruvat,
Barbitursäure(-Derivate) und deren beliebige Mischungen enthält.
- 15 2. Formulierung nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
dass sie (lyso-)Phosphatidylserin aus pflanzlichen Quellen, bevorzugt
Soya, aus Milch oder Eiern enthält.
- 20 3. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 oder 2,
dadurch gekennzeichnet,
dass das (lyso-)Phosphatidylserin durch Transphosphatidylierung
oder synthetisch erhalten wurde.
- 25 4. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 3,
dadurch gekennzeichnet,
dass sie (lyso-)Phosphatidylserin und/oder dessen/deren
physiologisch verträgliche Salze in Mengen enthält, die einer
30 Tagesdosis von 50 bis 1000 mg, vorzugsweise von 200 bis
600 mg, entsprechen.

5. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 4,
dadurch gekennzeichnet,
dass sie als weitere Komponente mit Stress-vorbeugender/-
reduzierender Wirkung Kreatin und dessen geeignete und von
5 Kreatincitrat und -pyruvat verschiedenen Derivate, Vitamine der
Reihe B und C sowie Docosahexaensäure und deren Mischungen
enthält.
6. Formulierung nach Anspruch 5,
10 dadurch gekennzeichnet,
dass sie als Kreatin-Komponente Kreatin-Monohydrat, ein Kreatin-
Salz, eine Kreatin-haltige Verbindung oder deren Mischungen
enthält.
- 15 7. Formulierung nach einem der Ansprüche 5 oder 6,
dadurch gekennzeichnet,
dass sie die weitere Komponente in Mengen von 1,0 bis 99,0
Gew.-%, bezogen auf die Gesamt-Formulierung enthält.
- 20 8. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 in fester oder
flüssiger Form.
9. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 8,
25 dadurch gekennzeichnet,
dass sie weitere physiologisch verträgliche und/oder physiologisch
wirksame Zusätze und/oder Formulierungs-Hilfsmittel enthält.
10. Formulierung nach Anspruch 9,
30 dadurch gekennzeichnet,
dass sie als physiologisch verträgliche und/oder physiologisch
wirksame Zusätze mindestens einen von (lyso-)Phosphatidylserin
und den Komponenten aus Anspruch 5 verschiedenen Vertreter der

Reihe Zucker, ~~Alkohole, Fettsäuren, Vitamine, Spurenelemente,~~
Aminosäuren, Neurotransmitter, Stimulanzen,
durchblutungsfördernde Verbindungen, (Pflanzen-)Extrakte und/oder
Medikamente, bevorzugt Medikamente, die die Cortisolbildung der
Nebennieren hemmen, enthält.

11. Formulierung nach einem der Ansprüche 9 oder 10,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Formulierung als Formulierungs-Hilfsmittel Kohlenhydrate,
SiO₂, Stearate, Lösevermittler, Farb- und Aromastoffe,
Konservierungs- und Trennmittel sowie Texturantien enthält.

12. Verwendung der Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 11
bei geistigem Disstress, insbesondere bei Störungen des
Konzentrationsvermögens, Störungen der Gedächtnisleistung,
Störungen des Erinnerungsvermögens, Störungen des
Lernvermögens, bei verminderter geistiger Aufnahmefähigkeit,
verminderter Gehirndurchblutung, geistiger Ermüdung, mentaler
Erschöpfung, bei Angstzuständen und Symptomen eines gestörten
ACTH (Adrenocorticotropes Hormon)-Haushaltes wie z.B. Cushing-
Syndrom und geistigen Belastungen im Rahmen sportlicher
Aktivitäten wie z.B. Golf, Biathlon, Schach.

13. Verwendung der Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 11,
bei typischen Symptomen körperlichen Disstress, wie z.B.
Muskelzucken, Nerven- und Kopfschmerzen, Störungen der
körperlichen Leistungsfähigkeit, Durchblutungsstörungen,
verminderten Verdauungsprozessen, gestörter Sexualfunktion,
Störungen des Immunsystems, gestörter Wundheilung, Symptomen
eines gestörten ACTH (Adrenocorticotropes Hormon)-Haushaltes und
körperlichen Belastungen im Rahmen sportlicher Aktivitäten wie z.B.
Golf, Biathlon.

- 19 -

14. ~~Verwendung nach einem der Ansprüche 12 oder 13,~~
dadurch gekennzeichnet,
dass die Verabreichung über einen Zeitraum von maximal sechs
Monaten erfolgt.

5

15. Verwendung nach einem der Ansprüche 12 bis 14,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Verabreichung an Menschen im Alter von 10 bis 50 Jahren,
vorzugsweise im Alter zwischen 20 und 35 Jahren, erfolgt.

10

16. Verwendung nach einem der Ansprüche 12 bis 15 als
Therapeutikum und/oder Nahrungsergänzungsmittel und/oder in
Functional Foods und/oder als Sonderernährung.

15

O

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
20. Februar 2003 (20.02.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/013549 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/66**,
35/78, 31/185, 31/195, 31/205, 31/40, A61P 25/22, A23L
1/30 // (A61K 31/66, 35:78, 31:185, 31:195, 31:205,
31:40)

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP02/08940**

(22) Internationales Anmeldedatum:
9. August 2002 (09.08.2002)

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:
101 39 250.8 9. August 2001 (09.08.2001) **DE**
102 35 760.9 5. August 2002 (05.08.2002) **DE**

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **DEGUSSA BIOACTIVES GMBH & CO. KG**
[DE/DE]; Lise-Meitner-Strasse 34, 85354 Freising (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **JÄGER, Ralf**
[DE/DE]; Erdinger Strasse 31b, 85354 Freising (DE).
BÖKENKAMP, Dirk [DE/DE]; Am Bellingholz 18,
59368 Werne (DE).

(74) Anwälte: **WEICKMANN & WEICKMANN** usw.; Post-
fach 860 820, 81635 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 6. November 2003

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: FORMULATION CONTAINING (LYSO-) PHOSPHATIDYL SERINE FOR THE PREVENTION AND TREATMENT
OF STRESS STATES IN WARM-BLOODED ANIMALS

(54) Bezeichnung: FORMULIERUNG ENTHALTEND (LYSO-) PHOSPHATIDYL SERIN ZUR VORBEUGUNG UND
BEHANDLUNG VON STRESSZUSTÄNDEN BEI WARMBLÜTERN

(57) Abstract: The invention relates to a formulation containing phosphatidylserine (PS) and/or lyso-phosphatidylserine for the
prevention and treatment of mental and physical stress states. The phosphatidylserine is combined inter alia with vegetable extracts.
According to the invention, daily doses range from 50 -1000 mg PS, administered over a maximum period of six months. Preferred
subjects are human beings of 10-50 years of age.

(57) Zusammenfassung: Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine Phosphatidylserin (PS) und/oder lyso-Phosphatidylserin
enthaltende Formulierung zur Vorbeugung und Behandlung von mentalen und körperlichen Stresszuständen, wobei das Phosphati-
dylserin u.a. mit pflanzlichen Extrakten oder Auszügen kombiniert wird. Im Rahmen der erfindungsgemässen Verwendung sind
Tagesdosen von 50 bis 1000 mg PS vorgesehen, die über einen maximalen Zeitraum von sechs Monaten verabreicht werden sollten.
Als bevorzugte Probanden-Klientel kommen Menschen im Alter von 10 bis 50 Jahren in Frage.

WO 03/013549 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/08940

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/66 A61K35/78 A61K31/185 A61K31/195 A61K31/205
A61K31/40 A61P25/22 A23L1/30
/(A61K31/66, 35:78, 31:185, 31:195, 31:205, 31:40)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P A23L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| Y | WO 98 04253 A (BEALE PAXTON K) 5 February 1998 (1998-02-05) * siehe Zusammenfassung, Seite 2, Seiten 10-11 und Beispiel 1 * | 1-4, 7-16 |
| Y | PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 015, no. 027 (C-0797), 22 January 1991 (1991-01-22) & JP 02 265457 A (NIKKEN FOOD KK), 30 October 1990 (1990-10-30) abstract | 1-4, 7-16 |
| Y | EP 0 711 559 A (YAKULT HONSHA KK) 15 May 1996 (1996-05-15) cited in the application * siehe Zusammenfassung, Beispiele 5 und 6 * | 1-4, 7-16 |
| | --- | |
| | -/-- | |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of actual completion of the international search

27 November 2002

Date of mailing of the international search report

24 02 2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Merckling, V

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/08940

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| Y | EP 0 148 045 A (FIDIA SPA) 10 July 1985 (1985-07-10) * siehe Zusammenfassung und Seiten 6-7 * | 1-4,7-16 |
| X | WO 99 37155 A (NUTRAMAX LAB INC) 29 July 1999 (1999-07-29) cited in the application | 1-4,7-16 |
| Y | * siehe Ansprüche 1-15, Beispiele 2, 4 und 6 * | 1-16 |
| X,P | WO 01 84961 A (HAGEMAN ROBERT JOHAN JOSEPH ;NUTRICIA NV (NL); KILIAAN AMANDA JOHA) 15 November 2001 (2001-11-15) * siehe Ansprüche 1-12, Beispiel 1, Seiten 11-12 * | 1-4,7-16 |
| Y | DATABASE WPI Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1995-063782 XP002222606 & JP 03 011827 A (KATSUNARI S.K.K.), 21 February 2000 (2000-02-21) abstract | 1-4,7-16 |
| Y | WO 01 26646 A (HOWARD LARRY ;PHARMNSEAS INC (US)) 19 April 2001 (2001-04-19) * siehe Seite 3 Z.3-10, Seite 3 Z.17 bis Seite 4 Z.12, Seiten 5-7 und 12-14 * | 1-4,7-16 |
| Y | MONTELEONE P. ET AL.: "Blunting by chronic phosphatidylserine administration of stress-induced activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in healthy men." EUR. J. CLIN. PHARMACOL., vol. 42, no. 4, 1992, pages 385-388, XP001119805 * see abstract and page 385 right col. * | 1-4,7-16 |
| Y | BENTON D. ET AL.: "The influence of phosphatidylserine supplementation on mood and heart rate when faced with an acute stressor." NUTR. NEUROSCIENCE., vol. 4, 2001, pages 169-178, XP001119807 * siehe Zusammenfassung * | 1-4,7-16 |
| Y | DATABASE WPI Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 2000-106919 XP002222607 & CN 1 232 649 A (UNIV. SHENYANG), 27 October 1999 (1999-10-27) abstract | 1-4,7-16 |

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/08940

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| Y | <p>DATABASE WPI Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1996-237622 XP002222608 & RU 2 045 275 A (A MED. TOMSK PHARMACOL. RES. INST.), 10 October 1995 (1995-10-10) abstract</p> <p>---</p> | 1-4,7-16 |
| Y | <p>DATABASE WPI Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1999-444320 XP002222609 & WO 99 36080 A (REXALL SUNDOWN INC.), 22 July 1999 (1999-07-22) abstract</p> <p>---</p> | 1-4,7-16 |
| Y | <p>DATABASE WPI Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1997-539684 XP002222610 & JP 09 227394 A (TAISHO PHARM. CO.), 2 September 1997 (1997-09-02) abstract</p> <p>---</p> | 1-4,7-16 |
| Y | <p>DATABASE WPI Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1995-212887 XP002222611 & JP 07 126179 A (NISSHING FLOUR MILLING CO.), 16 May 1995 (1995-05-16) abstract</p> <p>---</p> | 1-4,7-16 |
| Y | <p>FR 2 775 600 A (SHRIVASTAVA RAVI) 10 September 1999 (1999-09-10) * siehe Zusammenfassung *</p> <p>---</p> | 1-4,7-16 |
| Y | <p>WO 01 03325 A (SCHWARTZ BRIGITTA ;SUEDDEUTSCHE KALKSTICKSTOFF (DE); JAEGER RALF () 11 January 2001 (2001-01-11) * siehe Zusammenfassung *</p> <p>-----</p> | 5,6 |

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 02/08940

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-16 (IN PART)

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 02/08940

The International Searching Authority has determined that this international application contains multiple (groups of) inventions, namely

1. Claims: 1-16 (in part)

Formulation containing phosphatidylserine and/or lysophosphatidylserine and one or more additional active plant constituents (Rhodiola, Ginseng ... Guarana, see the list in Claim 1).

2. Claims: 1-16 (in part)

Formulation containing phosphatidylserine and/or lysophosphatidylserine and at least one additional phospholipid active ingredient which is selected from phosphatidylcholine, phosphatidylethanolamine and phosphatidylinositol.

3. Claims: 1-16 (in part)

Formulation containing phosphatidylserine and/or lysophosphatidylserine and taurine.

4. Claims: 1-16 (in part)

Formulation containing phosphatidylserine and/or lysophosphatidylserine and serine.

5. Claims: 1-16 (in part)

Formulation containing phosphatidylserine and/or lysophosphatidylserine and choline.

6. Claims: 1-16 (in part)

Formulation containing phosphatidylserine and/or lysophosphatidylserine and carnithine.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 02/08940

7. Claims: 1-16 (in part)

Formulation containing phosphatidylserine and/or lysophosphatidylserine and phenylalanine.

8. Claims: 1-16 (in part)

Formulation containing phosphatidylserine and/or lysophosphatidylserine and melatonin.

9. Claims: 1-16 (in part)

Formulation containing phosphatidylserine and/or lysophosphatidylserine and tyrosine.

10. Claims: 1-16 (in part)

Formulation containing phosphatidylserine and/or lysophosphatidylserine and theanine.

11. Claims: 1-16 (in part)

Formulation containing phosphatidylserine and ethanol.

12. Claims: 1-16 (in part)

Formulation containing phosphatidylserine and/or lysophosphatidylserine and creatine citrate or creatine pyruvate.

13. Claims: 1-16 (in part)

Formulation containing phosphatidylserine and/or lysophosphatidylserine and barbituric acid (derivatives).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/08940

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---------------------|--|--|
| WO 9804253 | A | 05-02-1998 | US 5756469 A BR 9710585 A CA 2261781 A CZ 9900255 A EP 0914108 A US 5919767 A US 6008252 A | 26-05-1998 24-10-2000 05-02-1998 16-06-1999 12-05-1999 06-07-1999 28-12-1999 |
| JP 02265457 | A | 30-10-1990 | NONE | |
| EP 0711559 | A | 15-05-1996 | JP 3053537 B JP 8133984 A CA 2162232 A US 6117853 A US 5900409 A | 19-06-2000 28-05-1996 09-05-1996 12-09-2000 04-05-1999 |
| EP 0148045 | A | 10-07-1985 | IT 1212900 B AT 35415 T AU 572228 B AU 3563084 A BE 901074 A CH 661734 A DE 3472406 D DK 524884 A ES 8608528 A FI 844468 A,B, FR 2555050 A GR 80951 A HU 35957 A,B IE 58130 B IL 73420 A IN 162717 A JP 1953879 C JP 6076334 B JP 60132921 A KR 8701330 B LU 85639 A MX 160792 A NO 844585 A,B, NZ 210091 A PT 79510 A,B US 4595680 A ZA 8408776 A | 30-11-1989 15-07-1988 05-05-1988 30-05-1985 17-05-1985 14-08-1987 04-08-1988 18-05-1985 01-12-1986 18-05-1985 24-05-1985 18-12-1984 28-08-1985 14-07-1993 30-06-1988 02-07-1988 28-07-1995 28-09-1994 16-07-1985 18-07-1987 04-06-1985 17-05-1990 20-05-1985 30-06-1988 01-12-1984 17-06-1986 25-06-1986 |
| WO 9937155 | A | 29-07-1999 | AU 2470299 A US 2001033872 A | 09-08-1999 25-10-2001 |
| WO 0184961 | A | 15-11-2001 | AU 5511401 A EP 1282365 A US 2002040058 A | 20-11-2001 12-02-2003 04-04-2002 |
| JP 3011827 | A | 21-01-1991 | NONE | |
| WO 0126646 | A | 19-04-2001 | AU 7863400 A | 23-04-2001 |
| CN 1232649 | A | 27-10-1999 | NONE | |
| RU 2045275 | A | 10-10-1995 | NONE | |

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/08940

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 9936080 A | 22-07-1999 | AU 746072 B | 11-04-2002 |
| | | AU 2227899 A | 02-08-1999 |
| | | CA 2317671 A | 22-07-1999 |
| | | CN 1288383 T | 21-03-2001 |
| | | EP 1047440 A | 02-11-2000 |
| | | JP 2002509111 T | 26-03-2002 |
| | | US 6096317 A | 01-08-2000 |
| ----- | | | |
| JP 9227394 A | 02-09-1997 | NONE | |
| ----- | | | |
| JP 7126179 A | 16-05-1995 | JP 3318412 B | 26-08-2002 |
| ----- | | | |
| FR 2775600 A | 10-09-1999 | NONE | |
| ----- | | | |
| WO 0103325 A | 11-01-2001 | DE 19929995 A | 11-01-2001 |
| | | AU 6153200 A | 22-01-2001 |
| | | US 2002072541 A | 13-06-2002 |
| ----- | | | |

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PC1/EP 02/08940

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/66 A61K35/78 A61K31/185 A61K31/195 A61K31/205
A61K31/40 A61P25/22 A23L1/30
/(A61K31/66,35:78,31:185,31:195,31:205,31:40)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K A61P A23L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| Y | WO 98 04253 A (BEALE PAXTON K) 5. Februar 1998 (1998-02-05) * siehe Zusammenfassung, Seite 2, Seiten 10-11 und Beispiel 1 * | 1-4,7-16 |
| Y | PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 015, no. 027 (C-0797), 22. Januar 1991 (1991-01-22) & JP 02 265457 A (NIKKEN FOOD KK), 30. Oktober 1990 (1990-10-30) Zusammenfassung | 1-4,7-16 |
| Y | EP 0 711 559 A (YAKULT HONSHA KK) 15. Mai 1996 (1996-05-15) in der Anmeldung erwähnt * siehe Zusammenfassung, Beispiele 5 und 6 * | 1-4,7-16 |
| | --- -/-- | |

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

27. November 2002

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

24. 02. 2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Merckling, V

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/08940

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr.-Anspruch Nr. |
|-----------|---|--------------------|
| Y | EP 0 148 045 A (FIDIA SPA) 10. Juli 1985 (1985-07-10) * siehe Zusammenfassung und Seiten 6-7 * | 1-4,7-16 |
| X | WO 99 37155 A (NUTRAMAX LAB INC) 29. Juli 1999 (1999-07-29) in der Anmeldung erwähnt | 1-4,7-16 |
| Y | * siehe Ansprüche 1-15, Beispiele 2, 4 und 6 * | 1-16 |
| X,P | WO 01 84961 A (HAGEMAN ROBERT JOHAN JOSEPH ;NUTRICIA NV (NL); KILIAAN AMANDA JOHA) 15. November 2001 (2001-11-15) * siehe Ansprüche 1-12, Beispiel 1, Seiten 11-12 * | 1-4,7-16 |
| Y | DATABASE WPI Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1995-063782 XP002222606 & JP 03 011827 A (KATSUNARI S.K.K.), 21. Februar 2000 (2000-02-21) Zusammenfassung | 1-4,7-16 |
| Y | WO 01 26646 A (HOWARD LARRY ;PHARMNSEAS INC (US)) 19. April 2001 (2001-04-19) * siehe Seite 3 Z.3-10, Seite 3 Z.17 bis Seite 4 Z.12, Seiten 5-7 und 12-14 * | 1-4,7-16 |
| Y | MONTELEONE P. ET AL.: "Blunting by chronic phosphatidylserine administration of stress-induced activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in healthy men." EUR. J. CLIN. PHARMACOL., Bd. 42, Nr. 4, 1992, Seiten 385-388, XP001119805 * see abstract and page 385 right col. * | 1-4,7-16 |
| Y | BENTON D. ET AL.: "The influence of phosphatidylserine supplementation on mood and heart rate when faced with an acute stressor." NUTR. NEUROSCIENCE., Bd. 4, 2001, Seiten 169-178, XP001119807 * siehe Zusammenfassung * | 1-4,7-16 |
| Y | DATABASE WPI Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 2000-106919 XP002222607 & CN 1 232 649 A (UNIV. SHENYANG), 27. Oktober 1999 (1999-10-27) Zusammenfassung | 1-4,7-16 |

-/--

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/08940

| C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN | | |
|--|--|--------------------|
| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
| Y | <p>DATABASE WPI Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1996-237622 XP002222608 & RU 2 045 275 A (A MED. TOMSK PHARMACOL. RES. INST.), 10. Oktober 1995 (1995-10-10) Zusammenfassung ---</p> | 1-4,7-16 |
| Y | <p>DATABASE WPI Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1999-444320 XP002222609 & WO 99 36080 A (REXALL SUNDOWN INC.), 22. Juli 1999 (1999-07-22) Zusammenfassung ---</p> | 1-4,7-16 |
| Y | <p>DATABASE WPI Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1997-539684 XP002222610 & JP 09 227394 A (TAISHO PHARM. CO.), 2. September 1997 (1997-09-02) Zusammenfassung ---</p> | 1-4,7-16 |
| Y | <p>DATABASE WPI Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1995-212887 XP002222611 & JP 07 126179 A (NISSHING FLOUR MILLING CO.), 16. Mai 1995 (1995-05-16) Zusammenfassung ---</p> | 1-4,7-16 |
| Y | <p>FR 2 775 600 A (SHRIVASTAVA RAVI) 10. September 1999 (1999-09-10) * siehe Zusammenfassung *</p> | 1-4,7-16 |
| Y | <p>WO 01 03325 A (SCHWARTZ BRIGITTA ;SUEDEUTSCHE KALKSTICKSTOFF (DE); JAEGER RALF () 11. Januar 2001 (2001-01-11) * siehe Zusammenfassung * -----</p> | 5,6 |

Formblatt PCT/ISA/210 (Fortsetzung von Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/08940

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☒ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:
1-16 (teilweise)

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1-16 (Teilweise)

Formulierung enthaltend Phosphatidylserin und/oder Lysophosphatidylserin und eine oder mehrere weitere aktive Komponenten aus Pflanzen (Rhodiola, Ginseng...Guarana, siehe Liste in Anspruch 1).

2. Ansprüche: 1-16 (Teilweise)

Formulierung enthaltend Phosphatidylserin und/oder Lysophosphatidylserin und zumindest einen weiteren Phospholipid Wirkstoff, den unter Phosphatidylcholin, Phosphatidylethanolamin und Phosphatidylinositol ausgewählt wird.

3. Ansprüche: 1-16 (Teilweise)

Formulierung enthaltend Phosphatidylserin und/oder Lysophosphatidylserin und Taurin.

4. Ansprüche: 1-16 (Teilweise)

Formulierung enthaltend Phosphatidylserin und/oder Lysophosphatidylserin und Serin.

5. Ansprüche: 1-16 (Teilweise)

Formulierung enthaltend Phosphatidylserin und/oder Lysophosphatidylserin und Cholin.

6. Ansprüche: 1-16 (Teilweise)

Formulierung enthaltend Phosphatidylserin und/oder Lysophosphatidylserin und Carnithin.

7. Ansprüche: 1-16 (Teilweise)

Formulierung enthaltend Phosphatidylserin und/oder Lysophosphatidylserin und Phenylalanin.

8. Ansprüche: 1-16 (Teilweise)

Formulierung enthaltend Phosphatidylserin und/oder Lysophosphatidylserin und Melatonin.

9. Ansprüche: 1-16 (Teilweise)

Formulierung enthaltend Phosphatidylserin und/oder Lysophosphatidylserin und Tyrosin.

10. Ansprüche: 1-16 (Teilweise)

Formulierung enthaltend Phosphatidylserin und/oder
Lysophosphatidylserin und Theanin.

11. Ansprüche: 1-16 (Teilweise)

Formulierung enthaltend Phosphatidylserin und Ethanol.

12. Ansprüche: 1-16 (Teilweise)

Formulierung enthaltend Phosphatidylserin und/oder
Lysophosphatidylserin, und Kreatincitrat oder Kreatinpyruvat.

13. Ansprüche: 1-16 (Teilweise)

Formulierung enthaltend Phosphatidylserin und/oder
Lysophosphatidylserin und Barbitursäure(-Derivate).

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/08940

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|--|--|
| WO 9804253 A | 05-02-1998 | US 5756469 A BR 9710585 A CA 2261781 A CZ 9900255 A EP 0914108 A US 5919767 A US 6008252 A | 26-05-1998 24-10-2000 05-02-1998 16-06-1999 12-05-1999 06-07-1999 28-12-1999 |
| JP 02265457 A | 30-10-1990 | KEINE | |
| EP 0711559 A | 15-05-1996 | JP 3053537 B JP 8133984 A CA 2162232 A US 6117853 A US 5900409 A | 19-06-2000 28-05-1996 09-05-1996 12-09-2000 04-05-1999 |
| EP 0148045 A | 10-07-1985 | IT 1212900 B AT 35415 T AU 572228 B AU 3563084 A BE 901074 A CH 661734 A DE 3472406 D DK 524884 A ES 8608528 A FI 844468 A,B, FR 2555050 A GR 80951 A HU 35957 A,B IE 58130 B IL 73420 A IN 162717 A JP 1953879 C JP 6076334 B JP 60132921 A KR 8701330 B LU 85639 A MX 160792 A NO 844585 A,B, NZ 210091 A PT 79510 A,B US 4595680 A ZA 8408776 A | 30-11-1989 15-07-1988 05-05-1988 30-05-1985 17-05-1985 14-08-1987 04-08-1988 18-05-1985 01-12-1986 18-05-1985 24-05-1985 18-12-1984 28-08-1985 14-07-1993 30-06-1988 02-07-1988 28-07-1995 28-09-1994 16-07-1985 18-07-1987 04-06-1985 17-05-1990 20-05-1985 30-06-1988 01-12-1984 17-06-1986 25-06-1986 |
| WO 9937155 A | 29-07-1999 | AU 2470299 A US 2001033872 A | 09-08-1999 25-10-2001 |
| WO 0184961 A | 15-11-2001 | AU 5511401 A EP 1282365 A US 2002040058 A | 20-11-2001 12-02-2003 04-04-2002 |
| JP 3011827 A | 21-01-1991 | KEINE | |
| WO 0126646 A | 19-04-2001 | AU 7863400 A | 23-04-2001 |
| CN 1232649 A | 27-10-1999 | KEINE | |
| RU 2045275 A | 10-10-1995 | KEINE | |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/08940

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| WO 9936080 A | 22-07-1999 | AU 746072 B | 11-04-2002 |
| | | AU 2227899 A | 02-08-1999 |
| | | CA 2317671 A | 22-07-1999 |
| | | CN 1288383 T | 21-03-2001 |
| | | EP 1047440 A | 02-11-2000 |
| | | JP 2002509111 T | 26-03-2002 |
| | | US 6096317 A | 01-08-2000 |
| JP 9227394 A | 02-09-1997 | KEINE | |
| JP 7126179 A | 16-05-1995 | JP 3318412 B | 26-08-2002 |
| FR 2775600 A | 10-09-1999 | KEINE | |
| WO 0103325 A | 11-01-2001 | DE 19929995 A | 11-01-2001 |
| | | AU 6153200 A | 22-01-2001 |
| | | US 2002072541 A | 13-06-2002 |

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)